FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1926 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Pierre NORZA

Né à Nice, le 14 Juillet 1899

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Anémies Graves

Consécutives aux Injections de NOVARSENOBENZOL

Président : M. JEANSELME, *Professeur*

PARIS

1926

LE DOYEN : M. ROGER

I. - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutiques générales	Marcel LABBE
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LEGENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	GILBERT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIERE.

II. - AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurg[le].
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurg[le].
BAUDOIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIERE.	Chimie biologique
BRANCA	Histologie.
BRULE	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurg[le].
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRE	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie patholog.
DUVOIR	Médecine légale.
ECALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérim.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
	Ophtalmologie.

MM.	
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBE (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurg[le].
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngol.
LEVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurg[le].
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurg[le].
MONDOR	Pathologie chirurg[le].
MOURE	Pathologie chirurg[le].
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale
VAUDESCAL	Obstérique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.
VELTER	

III. - AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUENIOT	Obstétrique.
M. RETTERER	Histologie.

V. - AGREGES CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
RAY	Clinique chirurgicale.	LERI	Clinique médicale.
ASSU	Clinique chirurgicale.	LŒPER	Clinique médicale.
	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
BOULLET .	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. - CHARGÉ DE COURS

I. MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans s dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs teurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

FAIBLE TÉMOIGNAGE DE MA RECONNAISSANCE INFINIE

A MA GRAND'MERE

In Memoriam

A MA MARRAINE

A MES SŒURS

A MES PARENTS

A M. le Professeur JEANSELME, O. ✻

Professeur de la Clinique
des Maladies cutanées et syphilitiques,
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,
Membre de l'Académie de Médecine
pour le grand honneur qu'il nous a fait en
acceptant de présider cette thèse

A Monsieur le Docteur Georges LEVY,

Chef du Laboratoire à l'Hôpital Saint-Louis
qui nous a inspiré l'idée de ce travail et nous
a prodigué ses conseils

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MES AMIS LES DOCTEURS

Bloch, Bachelin, Chauveau, Desprès, Grévin,

Mathieu, Péroz, Robin, Rousseau, Viguier,

en souvenir des années trop courtes

que nous passâmes ensemble

INTRODUCTION

L'action destructrice du novarsénobenzol sur les éléments figurés du sang a été mise en évidence en 1916 par Langevin, Marie et Brulé qui, dans une communication à la Société de Biologie, ont observé que le nombre des hématies s'abaissait en moyenne de 500.000 et même de 1 million par millimètre cube après l'injection de novarsénobenzol. Cet abaissement était indépendant de la dose de médicament injecté et variait d'un sujet à l'autre; il durait 24 heures; la rénovation sanguine se faisait rapidement, sans apparition de formes anormales. La résistance globulaire ne variait pas.

Moore et Fooley ont décrit de leur côté, en 1920, les lésions produites dans certains cas d'intolérance par le novarsénobenzol sur la moelle osseuse.

Flandin et Tzank ont communiqué en 1921 è la Société de Biologie le résultat de leurs observations sur l'action anticoagulante du novarsénobenzol.

Ils ont remarqué que « l'injection intraveineuse de novarsénobenzol, suivant les techniques habituelles abaisse le temps de la coagulation sanguine. Cet abaissement dura une heure en moyenne.

Le retour à la normale s'effectua propgressivement et non par échelon.

Cette action d'un composé arsenical sur les éléments figurés du sang, contraire à tout ce que l'on sait de l'action excitante de l'arsenic sur l'hématopoïèse s'est traduite cliniquement par l'observation de nombreux cas de troubles de la crase sanguine, consécutifs à l'injection de la novarsénobenzol.

On remarque en lisant les relations de ces accidents, que l'association des syndromes hématologiques purpuriques et anémiques peut se faire en proportions variables.

Dans ce travail, nous avons rassemblé les principaux cas parvenus à notre connaissance où l'anémie domine le tableau clinique. Nous tâcherons d'en préciser les caractères, de voir quels sont les signes qui peuvent les faire prévenir et quel en est le traitement le plus efficace.

ÉTUDE CLINIQUE

Phénomènes sanguins. — Dans tous les cas on note une chute énorme du nombre des hématies. L'examen de la formule sanguine donne les résultats suivants :

1.360.000	pour	l'observation	I
740.000	—	—	II
212.000	—	—	IV
1.500.000	—	—	V
880.000	—	—	VII
1.600.000	—	—	VIII
1.250.000	—	—	IX

Cette diminution énorme peut se faire en même temps très rapidement. Tel est le cas pour l'observation VI, où nous voyons la malade perdre en cinq jours 2.000.000 de globules, de 3.500.00 à 1.500.000.

Cet abaissement du taux des hématies s'accompagne de l'apparition dans le milieu sanguin d'hématies de dimensions anormales (anysocytose), d'hématies de formes anormales (poïkilocytose), formes qui sont généralement interprétées comme des signes de dégénérescence.

La diminution se porte aussi sur le nombre des hématoblastes. Ceux-ci, dont le chiffre normal est de 200 à

400.000 par mm³, sont tombés, dans l'observation VI, où ils ont été recherchés régulièrement pendant trois mois, à 19.0000, ils disparurent complètement pendant près de deux mois.

De leur côté, les leucocytes subissent de grosses modifications qualitatives et quantitatives. Leur nombre est diminué dans la plupart des cas, sauf dans l'observation IV, qui a une allure un peu spéciale et sur laquelle nous reviendrons plus loin, à cause de la splénomégalie qui l'a accompagnée.

En même temps que la diminution du nombre des leucocytes, on observe une modification très importante dans les proportions de leurs diverses espèces. Les polynucléaires sont diminués et tendent même vers o, tandis que les lymphocytes, les moyens et grands mononucléaires augmentent. Au lieu des proportions normales, qui sont les suivantes :

Polynucléaires neutrophiles	60 %
— éosinophiles	2 %
— basophiles	0.5 %
Grands mononucléaires	10 %
Moyens —	12 %
Lymphocytes	10 %

Leucocytes 6000.

nous trouvons, pour l'observation I :

Polynucléaires neutrophiles	33 %
— éosinophiles	2 %
— basophiles	0 %

Grands mononucléaires ..... 2 %
Moyens — ..... 62 %
Lymphocytes ..... 1 %
Leucocytes 1200.

Pour l'observation II :

Polynucléaires neutrophiles ..... 40 %
— éosinophiles ..... 3 %
— basophiles ..... 1 %
Grands mononucléaires ..... 6 %
Moyens — ..... 27 %
Lymphocytes ..... 19 %

Pour l'observation V :

Polynucléaires neutrophiles ..... 32 %
— éosinophiles $\frac{1}{2}$ ..... 1 %
Grands et moyens mononucléaires ..... 7 %
Lymphocytes ..... 57 %

Leucocytes 8000.

Pour l'observation VI :

Polynucléaires neutrophiles ..... 42 %
— éosinophiles ..... 0 %
— basophiles ..... 0 %
Grands et moyens mononucléaires ..... 28 %
Lymphocytes ..... 30 %

Leucocytes 3800.

Pour l'observation VII :

Petits lymphocytes ..... 70 %

Pour le cas VIII :

Polynucléaires neutrophiles ..... 20 %

Lymphocytes ..... 75 %
Mononucléaires ..... 4 %
Eosinophiles ..... 1 %

Pour l'observation IX :

Grosse lymphocytose.
Forte neutropénie.

Ces profondes modifications du nombre des hématies et des leucocytes, ces troubles de la formule leucocytaire, l'absence de formes jeunes montrant le peu de tendance à la régénération, font voir que le système hématopoïétique est profondément intoxiqué ou détruit et donne à l'anémie son caractère pernicieux qui rend le pronostic très sérieux.

Comme il faut s'y attendre, la valeur globulaire est considérablement augmentée; elle se tient aux environs de 2,50 pour tous les cas, sauf pour l'observation VI, où elle a évolué aux environs de 1, qui est le chiffre normal.

La tension artérielle n'est pas abaissée : elle demeure normale ou légèrement au-dessous de la normale. Ce maintien de la tension artérielle, malgré les hémorragies graves, qui accompagnent plusieurs des cas que nous citons, montre que les troubles observés ne dépendent pas de la perte d'une certaine quantité de sang, mais bien plutôt qu'ils dépendent de la diminution énorme des éléments figurés du sang et de l'impossibilité pour ceux restant de remplir leur fonction normale. Ces faits nous montrent une fois de plus que chez ces malades, le syndrome anémique domine, et de beaucoup, le syndrome hémorragique et que l'évolution de la maladie dépend avant tout de l'évolution de la formule sanguine.

Telles sont les principales modifications des éléments figurés du sang dans ces anémies. Elles s'accompagnent de troubles importants de la crase plasmatique, tels que l'allongement du temps de saignement, le signe du lacet positif, l'abaissement du taux d'hémoglobine, l'irrectratilité du caillot.

Ces troubles de la crase plasmatique sont la cause d'accidents hémorragiques déjà observés et longuement décrits dans de nombreuses observations de purpuras postnovarsénobenzoliques. Dans toutes les observations que nous avons rapportées, on a vu se produire des épitaxis, des gingivorragies, des hématémèses, des métrorragies, des moelenas. Enfin, et surtout, des éruptions purpuriques plus ou moins marquées.

Ces symptômes hémorragiques sont plus ou moins intenses, presque nuls dans l'observation IV, où l'anémie a évolué et causé la mort en moins de quinze jours, ils sont très marqués dans l'observation VI, où une fois arrêtés l'anémie n'en a pas moins évolué seule pendant deux mois. Cette dissociation des deux syndrômes dans les cas qui nous occupent montre une fois de plus, que tout dépend du degré d'atteinte, pour l'évolution, du système hématopoïétique par le novarsénobenzol.

Foie et Rate. — Le foie n'est pas augmenté de volume, ou très légèrement. Néanmoins, la manifestation d'un ictère pendant l'évolution de la maladie, quelquefois seulement l'apparition d'urobiline dans les urines, montre qu'il est toujours plus ou moins touché.

Dans l'observation I, l'ictère survint deux mois après la fin des accidents anémiques.

Dans l'observation II, l'ictère, qui dura 24 heures, au dire du malade, survint huit jours après la fin du traitement et avant l'anémie. Dans l'observation V, où il a été particulièrement bien étudié, il a évolué en même temps que l'anémie. Il s'agissait d'un ictère acholurique, azoturique. Ce qui était à remarquer, c'est que, malgré des hémorragies graves qui se sont produites, il n'y avait pas d'hyporésistance des hématies, il n'y avait pas d'hémolysine dans le sérum. Dans l'observation VI, l'ictère se manifesta quinze jours après la fin de la série de novarsénobenzol qui précéda celle qui fut cause de l'anémie. Il dura quinze jours et disparut.

D'après ces faits, nous voyons que dans la majorité des cas d'anémie grave le foie a manifesté son intolérance au novarsénobenzol. Donc si, au cours d'un traitement spécifique, un ictère se manifeste, quelle que soit l'opinion que l'on puisse avoir sur son origine, spécifique ou médicamenteuse, il sera prudent de faire un examen de la formule sanguine, de rechercher le temps de saignement en présence de modifications notables, il sera prudent d'interrompre le traitement, puisque l'on risque de voir apparaître de graves accidents hémorragiques et anémiques.

D'ailleurs, ce ne sont pas là, les seuls signes d'intolérance que nous remarquons chez ces malades : chez tous, sauf dans l'observation V, les séries de novarséno-

benzol ont été mal supportées. Dans l'observation I, nous voyons que le malade, fatigué après la quatrième injection, vit ses forces diminuer, son appétit disparaître et il fut obligé de s'aliter. Malgré cela, le malade reçut encore neuf injections à doses croissantes et ce fut à la fin de la série qu'apparurent les accidents hémorragiques et anémiques.

Nous voyons de même, dans l'observation II, que les trois dernières piqûres à 0,90 furent très mal supportées. Le malade eut de la fièvre et des tremblements après l'injection. De même dans l'observation IV, où les injections, étant habituellement suivies de courbature, de fièvre, la malade n'y prit pas garde les premiers jours, étant habituée à de pareils phénomènes. Dans l'observation VI, la malade avait présenté de même de la fatigue et des troubles digestifs légers. Pour les trois dernières observations, nous manquons de détails.

La rate n'est pas augmentée de volume, sauf dans l'observation IV qui a été caractérisée par la splénomégalie. Celle-ci, consécutive à des injections de novarsénobenzol, est à rapprocher de deux observations citées par Lévy-Frankel dans le Bulletin de la Société de Thérapeutique de 1920.

OBSERVATION N° I

« Un jeune malade de 13 ans est envoyé à Saint-Louis pour se faire faire de la radiothérapie sur un lupus tuberculeux de l'avant-bras droit. W —, malgré lequel on lui

avait fait un traitement d'épreuve iodo-mercuriel, qui ne modifia pas la lésion. Le 17 mai 1920, l'enfant fut revu : il était pâle, amaigri, non ictérique, mais il avait les conjonctives décolorées. Il avait subi une seule séance de radio, mais on lui avait fait un traitement au novarsénobenzol à cause des lésions qui avaient fait penser à une syphilis tertiaire. Il avait reçu en tout quinze injections de novarsénobenzol, dont les dernières avaient été suivies de vomissements et de fièvre. Le lupus n'était aucunement amélioré. A l'examen, on découvrait une grosse rate, ni bosselée, ni douloureuse, qui débordait les fausses cotes de 7 travers de doigt. A la radio, la rate atteint l'épine iliaque antérieure et supérieure. Le foie et les ganglions sont normaux.

« Examen du sang :

« Hématies 2.500.000; Pas de modification des globules blancs.

« Au 18 juillet, la rate est moins grosse, il n'y a pas de fièvre. Le 24 octobre, elle est encore palpable par son pôle inférieur. Chez ce malade, l'examen du sang élimine les leucémies et les anémies pseudo-leucémiques. L'évolution favorable élimine le cancer et la tuberculose; donc le novar est seul en cause.

OBSERVATION N° II

« Il s'agit d'un soldat W..., qui fit du psoriasis en 1915. Il fut appliqué le traitement arsenical que l'auteur appliquerait alors systématiquement à tout psoriasique.

« Le 5 décembre, après une injection de 0,60, le malade, l'après-midi eut une réaction fébrile et des vomissements. Le lendemain, la rate débordait de trois travers de doigt, le foie et les urines étaient normaux. Le 15, la rate avait notablement diminué. »

Dans ces deux cas, il est à remarquer que le novarsénobenzol a provoqué la splénomégalie chez deux non spécifiques. D'autre part, dans l'observation 1, de même que dans l'observation de Massary, et c'est là ce qui justifie le rapprochement de ces deux cas, il y a anémie profonde sans aucune modification quantitative ou qualitative des leucocytes. Il semble que seuls, dans ces deux cas, les globules rouges sont touchés.

Ces phénomènes particuliers ont été expliqués de la façon suivante par Danysz dans son « Evolution des maladies infectieuses ». « Lorsque, dit cet auteur, une dose tolérable de novar est injectée dans le sang d'un animal, sous forme d'un composé sodique, une partie du produit n'est pas précipitée et continue à circuler dans le sang. Une autre partie perd son sodium, se combine avec les sels de calcium et devient ainsi rapidement base insoluble entraînée par les leucocytes dans le foie, la rate, recueillant les déchets globulaires dont elle débarrasse l'économie, forme cette tumeur spodogène dont la splénomégalie est l'expression clinique. En même temps sa fonction hématolytque est stimulée par la présence de ces éléments étrangers, d'où la forte déglobulisation constatée dans le cas 1.

ÉTIOLOGIE

Les anémies graves, consécutives aux injections de novarsénobenzol, sont des accidents rares par rapport aux autres accidents causés par le novarsénobenzol. Il semble que si les accidents hémorragiques sont causés à peu près par tous les médicaments à base arsenicale employés dans le traitement de la syphilis, les anémies graves sont causées en grosse majorité par le novarsénobenzol. C'est à ce médicament que sont implicables les cas que nous rapportons dans notre travail.

Quelle est leur cause? L'intoxication par l'arsenic semble ici peu soutenable. Le novarsénobenzol a, par lui-même, une faible toxicité « des expériences très précises ont été faites à plusieurs reprises et ont montré que le lapin pouvait tolérer jusqu'à o gr 08 de novarsénobenzol par kilogramme. Mais ce ne sont là que les cas les moins favorables. S'il est permis de conclure du lapin à l'homme, on voit quelle dose considérable on pourrait injecter sans inconvénient. L'anémie, d'autre part, a été causée par les doses excessivement variables, mais toujours normales. Dans l'observation I, le malade a fait son anémie après une série complète normale; dans l'observation II, il en est de même; dans l'observation IV, les accidents sont survenus après une dose de 0,60 de la première série; dans l'observation V, de même, après une série bien tolérée, puisque c'est le seul cas où le malade n'ait ressenti aucun trouble prémonitoire; dans

l'observation VI, de même, les accidents survinrent au cours de l'administration d'une série à doses normales, régulièrement et normalement espacées. Tous ces faits éliminent donc l'hypothèse d'une intoxication et font penser que, dans les cas qui nous occupent, il s'agit bien plutôt d'une intolérance spéciale de l'organisme au novarsénobenzol ou à une de ses molécules qui le constitue.

L'arsenic ne peut pas être incriminé, puisque, dans l'observation IV, il n'a pas été décelé dans les viscères où on l'a recherché. D'autre part, et c'est là l'argument de beaucoup le plus important, le tableau clinique de ces anémies ne ressemble en aucune façon au tableau clinique de l'intoxication par l'arsenic.

On a attribué la cause de ces accidents au noyau benzénique qui entre dans la constitution du novarsénobenzol. Si on rapproche les signes de ces anémies de ceux que nous observons dans l'intoxication par le benzol, on remarque une similitude frappante. Spiegler, en 1914, publie un cas d'intoxication par le benzol, chez un leucémique, qui se traitait sans contrôle, qui mourut avec des accidents purpuriques. Les leucocytes étaient tombés à 1.400. En 1919, le docteur Barker, médecin au John Hopkins Hospital de Baltimore, a observé des cas d'intoxication par le benzol chez des jeunes filles travaillant dans une salle où le benzène était utilisé comme solvant et où l'air était imprégné de vapeurs benzéniques. Ces cas étaient caractérisés par des hémorragies des muqueuses avec du purpura.

L. Selly, dans le laboratoire du docteur Barker, démontra expérimentalement l'action leucotoxique du benzène et montra que ce corps touchait particulièrement les tissus myèloïdes. Il publia trois observations, dont deux qui se terminent par la mort. Dans ces deux cas, l'examen du sang montra une leucopénie très marquée, une irrectractilité du caillot. A l'autopsie, la moelle osseuse était nettement aplasiée. De même, dans une observation que MM Frandin et Roberti ont publiée, dans laquelle il s'agissait d'une ouvrière qui manipulait constamment de la dissolution de caoutchouc dans du benzol. Cette malade rentre à St-Louis le 22 septembre 1921. Elle était d'une pâleur cireuse. Les lèvres et les conjonctives étaient exangues. Elle avait des taches purpuriques sur tout le corps. Le foie débordait d'un travers de doigt. La rate était normale. L'examen de la formule sanguine montra les modifications suivantes :

Temps de saignement : plus d'une heure 1/2;

Hématies : 2.110.000;

Leucocytes : 1.680; Polynucléaires : 3 %;

Irrectratilité du caillot.

Un autre examen, fait quatre jours après, et un jour avant la mort, donna les résultats suivants :

Hématies : 770.000;

Leucocytes : 1.160; Polynucléaires : 2 %.

A l'autopsie de la moelle osseuse, on trouva de très

nombreux monocluéaires et des lymphocytes. Polynucléaires très rares, myelocytes rarissimes et pas d'éosinophiles. Donc aplasie de la moelle osseuse.

D'après ces observations, l'identité est entièrement le tableau clinique des intoxications par le benzol et celui de l'anémie grave par intolérance des arsénobenzènes.

Dans les cas où l'autopsie a été pratiquée, on a observé des lésions de la moelle osseuse absolument comparables à celles trouvées dans l'observation de Flandin et Roberti et celle de Selly. Dans l'observation VII, il y avait une diminution très marquée des érythroblastes, des myélocytes, des mégarocytes et prédominance des petits lymphocytes. De même, pour l'observation VIII. Dans l'observation de Flandin et Roberti, on avait trouvé de très nombreux mononucléaires et des lymphocytes, de rares polynucléaires et d'encore plus rares myélocytes. Dons il y a similtude complète entre les accidents dus au benzol et ceux causés par les novarsénobenzènes. Mais, si dans les cas que nous discutons, le benzol peut être accusé à juste titre, on a vu aussi des accidents hémorragiparres causés par le sulfarsénol (Lespinne et Widjooghe) par l'éparseno (P. E. Weil).

La rareté de ces accidents montre que le novarsénobenzol n'est qu'accidentellement un poison pour le sang. Il est donc intéressant de savoir s'il n'y a pas dans l'organisme des conditions de terrain qui favorisent quelquefois l'action toxique du médicament.

D'après M. P. E. Weil, il faudrait incriminer l'hémogénie et l'hépatisme.

Avant d'aller plus loin, nous rappellerons que généralement l'injection de substances médicamenteuses dans le sang, s'accompagne de choc hémoclasique, caractérisé par la diminution des hématies, des hématoblastes et par l'inversion de la formule leucocytaire. Mais cet état de chose est peu durable; seuls les éléments figurés du sang sont touchés; le tissu myèloïde est indemne et la régénération se fait en moins de 24 heures. Or, d'après M. P. E. Weil « les hémogéniques présentent à l'état permanent un sang renfermant peu d'hématoblastes, un caillot irrectractile, une fragilité capillaire spéciale, un sérum hypercholémique et l'allongement du temps de saignement. Les chocs hémoclasiques se répétant à chaque injection, si on ne tient pas compte des signes l'intolérance, de véritables lésions sanguines et partant des organes hématopoïétiques se produisent; la chute momentanée des hématoblastes s'accroît, devient durable ou permanente, une véritable déglobulisation se produit, de même que la destruction et l'absence de reproduction des leucocytes, surtout de la série polynuclée. Tous ces signes montrent l'atteinte profonde de la moelle osseuse; c'st la panmyélophtisie de Frank. »

Cette hémogénie, dont M. P. E. Weil a toujours retrouvé les symptômes dans les cas d'intolérance de novarsénobenzol, n'a pas été retrouvé par MM. Lespinne et Wiljooche, qui l'ont recherché systématiquement dans une série de cas de purpuras post-sulfarsénobenzoliques qui leur a été donné d'observer.

De même, MM. Labbé et Langlois, dans un cas semblable, n'en ont trouvé aucun signe.

Pour l'hépatisme, la fréquence de l'ictère précédant ou accompagnant ces anémies fait voir que, dans la plupart des cas, le foie est touché et qu'il présente une fragilité spéciale vis-à-vis du novarsénobenzol. On sait que c'est de cet organe que dépend la majeure partie de l'équilibre du plasma sanguin. Ceci explique les accidents hémorragiques observés au cours de ces anémies.

En résumé, si dans quelques cas l'hémogénie semble favoriser l'apparition des accidents anémiques, ainsi qu'une certaine fragilité hépatique, il est encore des cas où on ne sait à quelle cause rattacher ces accidents. Il est permis de penser qu'il s'agit en l'espèce, d'un certain pouvoir de dissociation des humeurs sur la molécule de novarsénobenzol.

Cette action dissociante a été mise en évidence par Widjooche de la façon suivante, pour le sulfarsénobenzol :

« Si à des doses croissantes de solution acqueuses de sulfar, nous ajoutons une ou deux gouttes de sérum humain quelconque, un précipité colloïdal extrêmement abondant se produit. C'est ce qui se passe *in vivo* à l'occasion des intra-veineuses.

« Dans toute injection de novar dans le sang, il y a immédiatement floculation colloïdale sous l'influence du sérum. Le brassage ultérieur du floculat par des quantités croissantes de sang redissout immédiatement le coagulum formé et rend l'injection inoffensive dans la majorité des cas.

« Il en est tout autrement pour le sang des purpuriques. Il y a floculation et redissolution apparente, car au bout de quelques heures, microscopiquement de quelques minutes, si on se sert d'un fond noir, on voit des précipités se former et qui persistent, quelle que soit la quantité ultérieure de sérum que l'on ajoute. Ce précipité, que nous avons analysé chez les purpuriques, est composé de chlorestine et d'un complexe albuminoïdique renfermant une grande quantité de soufre, ce qui conduit à accuser la chaîne latérale soufrée. »

Il n'est pas interdit de penser qu'un phénomène analogue puisse se produire dans le sang pour le novarsénobenzol.

TRAITEMENT

En face de ces anémies graves à allure pernicieuse, sans tendance à la régénération des éléments figurés sanguins, quel sera le traitement, comment exciter ou essayer de reconstituer les organes hématopoïétiques inhibés ou détruits?

D'après les observations I et VI, il semble que la seule thérapeutique efficace soit la transfusion sanguine à petites doses répétées. Ce n'est pas un effet de masse que l'on recherche ici, puisque ce n'est pas la quantité mais la qualité du sang qui est en jeu; c'est une reprise de hématopoïèse.

Nous ne pouvons faire mieux ici que de citer à ce sujet l'observation de M. P. E. Weil, parue en 1922 : « Le 23 mars, c'est-à-dire dix jours après son entrée, nous donnons à la malade 200 cc du sang de son mari. Le résultat est très appréciable. Le syndrome hémorragique et purpurique est notablement amélioré. Les signes d'anémie bulbaire disparaissent. Encouragés, nous recommençons dès le 27, 150 cc de sang intraveineux. Les hémorragies graves sont maîtrisées, l'état général est notablement relevé.

« Et cependant le syndrome anémique n'en continue pas moins à s'aggraver. Les trois premières transfusions n'arrêtent pas la marche descendante du taux des glo-

bules rouges; puis ce taux, malgré les transfusions répétées, reste immuablement stationnaire entre 8 et 900.000. L'infusion de sang ne provoque aucune réaction appréciable du système hématopopoïétiques. Ainsi le 9 mai, avant la transfusion, on note 800.000 hématies; deux heures après 860.000, six heures après 870.000. Devant une telle inertie, nous parlions de transfuso-pronostic et nous pensions que cette incapacité de réaction signifiait une destruction des tissus hématopoïétiques, comportant un pronostic fatal à plus ou moins brève échéance. Pourtant nous avons continué le traitement, espérant que le temps gagné en relevant par la transfusion l'état général chaque fois qu'il accusait une tendance de fléchissement, serait peut-être utilisé par la moelle osseuse pour sa réparation ou sa remise en activité. Et en effet, après trois mois de chiffres globulaires stationnaires, une légère tendance à l'augmentation se manifeste; d'abord pour les globules blancs, puis pour les globules rouges; très lentement et progressivement, les chiffres remontent au mois de juin de 900.000 à 1.000.000. Au cours du mois de juillet, la marche ascendante s'accélère et le 31 de ce mois, nous voyons pour la première une transfusion entraîner une montée brusque des hématies et le gain considérable se maintient, puis s'accentue dans les semaines suivantes.

« La transfusion de ce dernier jour de juillet donne les résultats suivants :

Avant : 1.650.000;

quelques minutes après : 2.000.000;

six heures après : 2.100.000;

le surlendemain : 2.300.000.

« Les hématies restent en nombre stationnaire durant tout le mois d'août. Au début de septembre, légère augmentation et le 19 de ce mois, la onzième transfusion provoque un saut de 2.700.000 à 3.400.000 le jour même, puis 3.500.000 le lendemain, 3.600.000 le surlendemain. La treizième, 10 octobre, entraîne une montée de 3 millions 900.000 hématies. »

D'après ce passage de l'observation de M. P. E. Weil, il est facile de voir que la transfusion sanguine amène l'excitation de l'hématopoïèse et que, dans les cas où elle n'est pas suivie de résultats appréciables, il faut la continuer tout de même car elle est toujours susceptible de produire une amélioration. Encore une fois, et M. P. E. Weil insiste, ce n'est pas un effet de masse que l'on recherche c'est la reconstitution ou la réactivation de la moelle osseuse.

D'autre part, il est à remarquer que, dans l'observation II où l'anémie était très marquée et où elle a évolué rapidement, elle a guéri pour ainsi dire, toute seule, puisqu'à ce malade il n'a été fait qu'un traitement antihémorragique, administration de sérum adrénaliné et glucosé. Ce cas à évalution favorable montre une fois de plus que, dans cette maladie, tout dépend du degré d'inhibition ou de destruction du tissu myéloïde.

OBSERVATIONS

Observation I.

Due à M. Georges Lévy.

M. L... est atteint, en novembre 1924, d'un chancre induré du fourreau de la verge.

Du 14 novembre 1924 au 6 février 1925, il reçoit en 13 injections (2 de 0,15, 4 de 0,30, 5 de 0,45 et 2 de 0,60) 4 gr. 95 de novarsénobenzol.

Dès la 4e injection, il se sent fatigué; il est sujet aux lipothymies; l'appétit a disparu presque complètement. Il est presque constamment alité.

En janvier et février, il eut quelques épistaxis et des hémorragies gingivales. Celles-ci allèrent en s'accentuant au début de mars, et à ce moment, apparut du purpura sur les membres inférieurs et les deux avant-bras.

Dès cette époque l'état général est médiocre; le malade ne peut se lever qu'à grand peine. Il a des syncopes fréquentes.

Nous le voyons pour la première fois, le 3 avril 1925. Son faciès frappe par sa pâleur, les conjonctives sont subictériques. Le purpura des membres inférieurs est très marqué.

Les hémorragies gingivales et nasales se sont multipliées; les syncopes se répètent plusieurs fois dans la journée.

Le pouls est rapide, 130 à la minute; le cœur est normal.

Le foie ni la rate ne sont augmentés de volume; l'examen des urines ne montre ni albuminerie ni pigments biliaires; la température est de 37°2 le soir, de 36°7 le matin.

Pas d'hypotension artérielle. A l'appareil de Pachon, la tension maxima est de 15, la minima de 9.

L'examen du sang nous donne les résultats suivants :

Hématies	1 360 000
Leucocytes	1 200
Hémoglobine	60 %
Valeur globulaire	2 27

Anisocytose très marquée;
Légère poïkilocytose;
Pas de polychromatophilie;
Epreuve de Düke : 7'30";
Signe de Weill marqué;
Résistance globilaire : 47,5-40;
Présence de pigments biliaires dans le sérum sanguin;
Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	33 %
Polynucléaires basophiles	0
Polynucléaires éosinophiles	2

Mononucléaires grands 2
Mononucléaires myens 62
Lymphocytes 8
Ni myélocytes, ni hématies nucléées, ni granuleuses.

Sur les conseils de M. P. E. Weill, nous faisons, le 9 avril 1925, une transfusion de 300 centimètres cubes : aucun incident, sinon une légère poussée d'urticaire qui apparaît au cours de la transfusion et disparaît en quelques heures.

Dès le lendemain, le malade se sent mieux. Son faciès est moins pâle. L'état général est meilleur; l'appétit qui avait presque complètement disparu, réapparaît. Plus de syncopes. Pouls à 80. Température normale. Légère albuminerie (0 gr.05 par litre).

Examen du sang, le 16 avril 1925 :

Hématies	2 120 000	
Leucocytes	2 000	
Hémoglobine	60	%
Valeur globulaire	1 42	
Formule leucocytaire :		
Polynucléaires neutrophiles	41	%
Polynucléaires basophiles	0	
Polynucléaires éosinophiles	0	
Grands mononucélaires	3	
Moyens mononucléaires	50	
Lymphocytes	5	
Hématie nucléée (normoblaste)	1	

Anisocytose très accentuée.
Polychramatophilie.

Poïkilocytose discrète.

Temps de saignement : 4'.

Un nouvel examen fait le 20 avril, donne :

Hématies	2 265 000
Leucocytes	4 000
Hémoglobine	65 %
Valeur globulaire	1 43

Pokïilocytose.

Anisocytose très marquée (surtout macrocytes).

Légère polychromàtophilie.

Epreuve de Düke : 4'3o".

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	3o %
Poylnucléaires basophiles	o
Polynucléaires oésinophiles	2 5
Grands mononucléaires	5
Moyens mononucléaires	59 5
Lymphocytes	2
Myélocytes neutrophiles	o 5
Hématies nucléées	o

Une nouvelle transfusion est faite le 22 avril 1925 (3oo gr.). Pas d'incident sauf apparition de quelques éléments d'urticaire. Plus d'albumine dans les urines.

L'état général va constamment en s'améliorant. Le teint est plus coloré; le subictère a disparu. Plus d'épistaxis, ni d'hémorragies gingivales. Le purpura s'atténue progressivement.

Successivement nous faisons des transfusions de 250 à 300 grammes, le 5 mai, le 18 mai et le 3 juin 1925.

Il est à noter que pendant l'évolution des symptômes anémiques graves, le malade a présenté une instabilité thermique notable, la température variant en très peu de temps et plusieurs fois dans la journée.

En juin, l'état général est excellent; le malade sort tous les jours sans éprouver la moindre fatigue.

Un nouvel examen du sang pratiqué le 8 juin 1925, ayant montré, malgré un très bon état général, une diminution du nombre des hématies, nous faisons le 19 juin, une sixième transfusion de 200 grammes.

Le tableau suivant donne le résultat des divers examans du sang pratiqués depuis cette époque. Les 2e, 3e et 5e examens ont été faits par M. le docteur Vansteen-Berghe, chef de laboratoire à l'institut Pasteur de Lille.

Il s'agit donc d'une anémie grave, avec inversion complète de la formule leucocytaire, qui, traitée par des transfusions, alla constamment en s'améliorant. La formule Leucocytaire redevint progressivement normale. Nous ne prétendons pas que le malade n'aurait pas guéri

	30 Avril	11 Mai	25 Mai	3 Juin	10 Juin
Hématies.....	2 750 000	3 170 000	3 528 000	3 890 000	4 060 000
Leucocytes.....	3 000	5 600	4 200	5 000	5 200
Hémoglobine....	75 0/0	70 0/0	75 0/0	75 0 0	75 0 0
Valeur globulaire.	1.36	1.1	1.06	1	0.9
Anisocytose.....	tr. marq.	tr. marq.	marquée	marquée	discrète
Poïkilocytose ...	tr. marq.	marquée	accent.	marquée	discrète
Polychromatophilie.....	pas	assez. m.	pas	pas	pas
Epreuve de Duke.	3'	3'	3'	3'	3'
Polynucléaires neutrophiles....	46	42	54	55	56
Polynucléaires basophiles.....	0.5	0	0	0	0
Polynucléaires éosinophiles.....	2.5	5	3	2	1.5
Grands mononucléaires..	1.5	4	3	4	3
Moyens mononucléaires..	24.5	32	40	32	30
Lymphocytes....	21.5	15	2	5	7
Myélocytes neutrophiles.....	3	2	1	1	2 5
Hématies nuclées.	0.5	0	0	0	0

	18 Juin	6 Juillet	1er Sept.	15 Sept.	22 Déc.
Hématies.....	3 462 500	4 215 000	4 371 000	4 450 000	4 991 000
Leucocytes.....	5 800	6 000	6 975	6 100	5 200
Hémoglobine....	80 0/0	80 0/0	85 0/0	80 0/0	95 0/0
Valeur globulaire.	1.1	1	1	1	1
Anisocytose	tr. marq.	—	—	p. marq.	—
Poïkilocytose....	tr. marq.	—	—	p. marq.	—
Polynucléaires neutrophiles....	63	67	71	68	66
Polynucléaires basophiles.....	1	0	0	0	0
Polynucléaires éosinophiles.....	2	1	2	1	4
Grands mononucléaires.....	5	24	17	4	19
Moyens mononucléaires.....	23			22	
Lymphocytes....	6	8	9	5	1
Myélocytes.....	0	0	0	0	0
Hématies nuclées	0	0	0	0	0

sans les transfusions, mais il nous a semblé que celles-ci avaient incontestablement hâté la guérison. Il est bien évident que ce malade ne sera plus dans aucun cas justifiable du traitement par les arsénobenzènes. Sa réction de Wassermann, faite à trois reprises, a toujours été négative.

Au début de septembre 1925, il eut un ictère très accentué, avec présence de pigments biliaires et d'acides biliaires dans les urines, et conservation d'un bon état général.

S'agissait-il d'un ictère arsénobenzolique ou d'un ictère syphilitique? Nous pensons qu'il s'agit plutôt d'un ictère novarsénobenzolique. Quoi qu'il en soit, on fit à ce moment des injections de cyanure de mercure, qu'on fut obligé d'interrompre dès la cinquième piqûre à cause de l'appartion d'une stomatite intense. L'ictère a rapidement disparu. Le 15 septembre, il n'y a plus de pigments biliaires dans les urines. On a commencé en novembre un traitement bismutique qui, jusqu'alors a été bien toléré.

Observation N° II

Due à M. Georges Lévy.

A. S..., âgé de 23 ans, exerçant la profession de tourneur. Arrive pour la premiée fois à Saint-Louis, le 24 février 1920, pour roséole généralisée. Le malade ne présente aucune trace d'accidents bucaux et génitaux.

W. : H. O. Le 24 février 1920. On fait une série de

novarsénobenzol (0,30, 0,45; 0,45, 0,60; 0,60, 0,75; 0,75). On est obligé d'interrompre, le malade se sentant fatigué à la 7e piqûre, qui fait au total, 3 gr. 90 de novar.

Il revient le 30 mai 1920, avec W ; H. 8-8. On commence une nouvelle série de novar : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75, 0,90, 0,90, 0,90. Ce dernier 0,90 fut fait le 25 juillet 1920. Il déclare avoit très mal supporté les doses de 0,90. Après les piqûres, il avait du tremblement, de la fièvre et accusait un amaigrissement notable.

Il y a eu des hémétèses. Enfin, huit jours après la dernière piqûre, le malade a fait pendant 24 heures, un ictère très net avec urine foncée, sans décoloration des matières. D'après le malade, cet ictère n'aurait duré que 24 heures; mais l'état général allait s'aggravant.

Le 5 septembre, quand il revient à l'hôpital, il est très affaibli : il a des épitaxis fréquents, qui durent des heures. On le fait entrer à l'hôpital. A l'examen, on constate que le malade a un facies d'anémique, couleur jaune des téguments, lèvres exangues, cornée bleuâtre et conjonctives complètement exangues. Il paraît très fatigué et parle avec une certaine difficulté, faisant difficilement des efforts de mémoire; pourtant, son intelligence est intacte. Il présente des adénopathies inguinales, cervicales et axilliaires. Pas d'accidents spécifiques.

L'examen du sang, fait le 11 septembre1920, donne les résultats suivants :

Hématies	740 000
Leucocytes	8 000

Hémoglobine	25
Valeur globulaire	1 60
Polynucléaires neutrophiles	40
Polynucléaires éosinophiles	3
Polynucléaires basophiles	1
Grands mononucléaires	6
Moyens mononucléaires	27
Lymphocytes	19
Formes transitoires	1
Cellules embryonnaires	3

A l'examen des appareils, on constatait.

Cœur : 112. Bruits nets à la pointe, assourdis à la base avec léger souffle systolique. On ne peut pas percuter la matité cardiaque.

Les jours précédents, le malade présentait un gros souffle continu de la base, avec renforcement systolique.

Poumons : Obscurité du sommet droit.

Appareil digestif : Langue et muqueuse buccale décolorées, pas d'anorexie. Fonctions digestives normales.

Foie : dépasse le rebord costal de 2 travers de doigts, mais ne semble pas augmenté de volume.

Rate : Ne semble pas augmentée.

Urines : Albumine, néant; Sucre, néant; Pig. Bil., néant.

Système nerveux : Pas de troubles sensitifs ni moteurs.

Le 18 août 1920, le malade va consulter au service d'ophtalmologie de Lariboisière où l'on diagnostique : Grosse plaque hémorragique maculaire.

Hémorragie péripapillaire.

Un dosage d'urée sanguine, fait le 23 août 1920, a donné comme résultat 0,45 par litre.

Aujourd'hui, le malade dit accuser les mêmes troubles subjectifs.

Réflexes : rotuliens, achilléens existent; pupillaires, normaux.

Le malade a été traité par le sérum glucosé et adrénaliné. Il a guéri et a pu reprendre son travail trois mois après. On lui a fait, en décembre, une série de cyanure qui a été mal supportée, car il fit, à la 9e, de la stomatite et de la diarrhée. Par la suite, on lui a fait plusieurs séries de Muthanol, qui ne semblent guère avoir amélioré son Wassermann.

Observation N° III.

(*Jean Deroide, Calais, sec. méd. des Hôp. nov.* 22.)

Victor Magn..., en juillet 1922, agent à la Cie du Nord. J'ai vu cet homme pour la première fois en novembre 1914; je le rencontrai par hasard, au voisinage du cabinet médical et fut frappé par l'existence d'une paralysie oculo-motrice du côté droit, dont le sujet ne se

plaignait pas et qui ne l'empêchait pas de faire son service de mécanicien. Je lui fis attribuer un service n'intéressant pas la sécurité et me bornai à lui prescrire du sirop de Gibert. D'après le malade, que je ne revis plus à cette époque, ces troubles disparurent en peu de jours.

Cet agent continua son service de surveillant et je ne le revis plus, comme médecin de la Cie du Nord, qu'en 1917; il avait alors un syndrome tabétique complet, avec araflexie tendineuse, mais sans ataxie.

Il continua à assurer régulièrement son service, jusqu'en avril 22. Mais, entre temps, il sollicitait un traitement spécifique, soit à la consultation externe d'un hôpital militaire belge, soit, dès janvier 1919, près d'un médecin de la ville.

Je fus appelé en consultation le 20 juin 1922. Il avait cessé son service depuis avril. Je lui trouvai un Argyll bilatéral; pupille droite dilatée, immobile; paralysie de tous les muscles inervés par l'oculo-moteur commun droit; areflexie tendineuse, ataxie tabétique typique, Romberg, etc.

Mais ce malade présentait surtout des signes d'anémie intense : pâleur cireuse des téguments, décoloration complète des conjonctives et de toutes les muqueuses, bourdonnements d'oreilles, essoufflements.

La rate n'est pas cliniquement augmentée de volume, ainsi que le foie. On peut palper dans les régions sus-claviculaires, quelques ganglions lymphatiques, petits et durs, quelques ganglions normaux dans les groupes

axillaires, trois ou quatre ganglions du volume d'une grosse amande dans les aines. Le sang est extraordinairement pâle; il est très fluide. Le temps de saignement n'est pas augmenté. Aucune autre recherche hématologique n'a pu être faite. Les troubles de la santé générale ont commencé en avril 1922. Il n'a jamais eu d'hémorragie externe. Le sujet, habituellement constipé, avait des selles, en général, peu colorées, sauf s'il prenait des cholagogues ou des préparations ferrugineuses. Les selles, examinées à l'Institut Pasteur de Lille, n'ont montré ni sang, ni parasites, ni œufs de parasites.

Le malade succomba le 1er juillet, malgré trois transfusions qui furent très bien supportées. Le malade avait reçu les traitements suivants :

En 1917, 10 piqûres de calomel, mal supportées.

En 1918-19, 3 séries intraveineuses de 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,75, 0,90 de névarsénobenzol.

En 1920, 2 séries semblables.

En 1921, 2 séries semblables.

En 1922, il reçut en mars et avril 2 injections par semaine de novarsrénobenzol : 0,30.

Observation N° IV.

De Massary, Bulletin de la Soc. Méd. des Hop. 1922. Anémie pernicieuse consécutive à une injection de novarsénobenzol avec splénoméganie.

Mme J. G..., 25 ans, commerçante, entre à l'hôpital le 6 décembre 1920 pour faiblesse générale, éruption cutanée et fièvre.

Histoire : Au mois de septembre, elle s'aperçoit qu'elle a un chancre vulvaire. Elle va à Saint-Louis où on diagnostique un chancre induré. Quelques jours après, elle fait une roséole. Elle est soumise alors au traitement par le novar et reçoit une injection tous les huit jours.

Le 26 novembre, à 8 heures du matin, on lui injecte 0,60 de novarsénobenzol. Elle rentre chez elle et s'occupe de son commerce. Quelques heures après, elle se sent mal à l'aise, elle est courbaturée, elle a de la fièvre; elll n'y prend pas garde, chaque injection étant suivie des mêmes troubles. Les troubles s'accentuant elle s'alite le jour même.

Le 27 novembre, température 40°, courbature intense, nausées, vomissements, céphalée. Les jours suivants, état stationnaire.

Le 3 décembre, éruption généralisée au tronc et aux membres de taches rouges vif, non papuleuses du diamètre d'une lentille, arrondies, confluentes en certains points, extrêmement prurigineuses.

Le 7 décembre, malade, extrêmement faible, inquiète, lente à trouver ses mots et à retrouver ses souvenirs, mais intlligence et conscience intactes.

Teint pâle, cireux, conjonctives subictériques. On retrouve trace de l'éruption qui s'est flétrie sous forme de macules brun-jaunâtres.

Cœur : 110 à la minute, battements réguliers, T. Mx 9,5; Mn 5; pas de souffle.

Poumons : 32 respirations à la minute. Aucune lésion.

Appareil digestif : Soif vive, langue saburrale, constipation.

Foie normal.

Rate énorme.

Urines rares, pas d'éléments anormaux. Les dernières règles datent du 1er décembre.

Système nerveux : Réflexes pupillaires conservés mais paresseux. Réflexes rotulien exagéré. Trépidation épileptoïde bilatérale. Babinsk positif bilatéral. Signe de Kernig positif. Hypéresthésie cutanée.

Examen du sang :

Hématies	212 000
Hémoglobine	50
Valeur globulaire	1 06
Résistance globulaire	3 8
Leucocytes	4 800

Hématies normales.

Leucocytes normaux.

Liquide séphalo-rachidien : Lymphocytes, 30 par millimètre-cube.

Albumine	0 56
Sucre	0 36

Le 8 décembre : coma, respiration à 34, pouls à 122, température à 39,8.

Le 10 décembre : mort.

Le 12 décembre : autopsie. Rate énorme, méninges crâniennes très congestionnées, capsules surrénales décomposées sans lésion spéciales, en apparence tout au moins. Recherche de l'arsenic dans les organes : négative.

Obsesvation N° V.

Chatelier, « Annales des Maladies vénériennes » déc. 1923.

P. L..., 35 ans, a été vu pour la première fois le 23 juin 1919. Il a contracté les fièvres paludéennes en Orient, en 1915, et la syphilis en février 1919. Son paludisme traité s'est éteint sans avoir jamais revêtu une forme sévère. Trois injections de néosalvarsan ont été pratiquées en mars 1919 (0,15, 0,30, 0,45). Rapatrié en mai, P..., le 23 juin, est trouvé porteur de plaques muqueuses et d'une roséole de retour à larges éléments.

Son état général est bon et son rapatriment n'a pas

entraîné de réveil de l'hématozoaire; il ne présente pas de tare organique appréciable, il n'est pas albuminurique. Le traitement par l'arsénobenzol est entrepris.

Du 23 juin au 5 août 1919, P... reçoit 4 gr. 80 de novarsénobenzol en 7 injections.

Du 17 novembre au 27 décembre 1920, il reçoit 5 gr. 40 en 7 injections.

Du 17 novembre au 27 décembre 1920, il reçoit 5 gr. 40 en 7 injections de 0,45, 0,60, 0,75, 0,90.

Dans l'intervalle de ces séries, le sujet absorbe des pilules de bichlorure de mercure, à raison de deux par jour, en octobre 1919 et d'avril à septembre 1920.

Ce traitement par lequel P... a été blanchi dès le mois de juin 1919, est parfaitement toléré.

Entre temps, quelques mois après son retour, P... a fait un accès fébrile isolé, du type paludéen, sans lendemain.

Le 8 février 1921, quarante trois jours après la dernière injection d'arsénobenzol, éclatent des *accidents hémorragiques*, épistaxis abondantes par la narine droite, *gingivorragies* (avec deux ulcérations), apparition de taches purpurines lenticulaires disséminées sur tout le corps, respectant la face. L'épistaxis se prolonge pendant huit jours; au goutte à goutte du début, succède bientôt un véritable suintement hémorragique alarmant.

Le 15 février, P... est dans état d'anémie très prononcé ses muqueuses sont décolorées. Il présente de la dyspnée d'effort. Il n'est ni ictérique, ni albuminurique. Sa température est normale. On pratique ce jour-là une injection sous-cutanée abdominale de 15 centimètres-cubes de sérum de cheval.

Pendant les jours qui suivent, P... absorbe *per os*, du sérum de cheval et du chlorure de calcium. Les hémorragies sont arrêtées, mais l'état général décline et P... est hospitalisé.

Examen du 23 février 1921. — P... est très asthénique, très pâle, un peu ictérique. Cet ictère, discret, est cependant net sur toute l'étendue des téguments et des muqueuses. Les sclérotiques sont jaunes. *La température centrale est de* 40° (elle n'a pas été mesurée chez lui au cours des journées précédentes).

La langue est humide et porte une suffusion sanguine superficielle sur son bord droit. Les gencives ne saignent pas. On relève sur les avant-bras et sur les membres inférieurs un certain nombre de taches purpuriques déja anciennes.

Les fonctions digestives sont peu troublées. P... est anorexique, mais il n'a ni nausées, ni vomissements, ni diarrhées. Les selles sont molles et de coloration normale. Pas de melæna. L'abdomen n'est pas ballonné.

Le foie n'est pas douloureux, il déborde à peine les fausses côtes.

La rate n'est ni perceptible, ni percutable.

Le pouls est rapide, 120, et instable; le cœur est un peu sourd; on ne perçoit ausun souffle cardio-vasculaire; le malade accuse quelques palpitations et quelques tendances lipotymiques. Il n'existe aucun oedème.

Pas de troubles respiratoires.

Pas de céphalée, ni de troubles sensoriels, ni de troubles nerveux.

L'injection d'Hémostyl pratiquée sous la peau de l'abdomen, le 15 février, a provoqué un accident hémorragique local; au volumineux hématome s'est formé dans la zone d'injection, et il existe un point de nécrose cutané en son centre .Il n'y a pas de rougeur, ni d'empâtement inflammatoire.

Excrétion urinaire : Les urines sont assez abondantes (1 600 grs pro die), très légèrement albumineuses.

L'excrétion uréique s'élève à 59 *grs par* 24 h. (concentration : 36,8 pour 1.000), celle des chlorures à 5,44 (le malade est au régime lacté). *Pas de glycosurie.* Les urines contiennent un excès d'urobiline, leur tension superficielle est diminuée (Hay). La réaction de Gmelin y est négati Pas d'hématurie ni d'hémoglobinurie.

La tension artérielle est de 15-9 (Vaquez-Laubry).

EXAMEN HÉMATOLOGIQUE

Numérations :

Globules rouges ..	1 500 000 par mm3
Hémoglobine	0 80 par mm3 (Aynaud)
Valeur globulaire ..	2 66
Hémoglobine	0 80 par mm3 (Tallquist)

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	32 %
— ésinophiles	1 »
Grands et moyens mononucléaires	7
Lymphocytes	57
Formes dites de transition	3 »

Cytologie des globules rouges :

Anisocytose légères.
Anisochromie.
Pas de pécilocytose.
Pas d'hématies nucléées.

Résistance globulaire :

Hémolyse initiale	4 %
Hémolyse totale	3

Les résultats sont identiques avec les hématies desplasmatisées et non desplasmatisées.

Coagulation :

La coagulation sur lame s'effectue en 18 minutes (temps moyen de trois épreuves). En tubes elle est un peu plus rapide (15') mais s'effectue cependant suivant le type plasmatique : le caillot plasmatique a un volume double de celui du dépôt globulaire.

Rétractibilité du caillot :

Le caillot ne présente aucune rétraction à la 24e heure.

Après décollement, il ne laisse exsuder qu'une quantité très minime de sérum.

Temps de saignement (épreuve de Düke) :

Le temps de saignement est de 26 minutes au lobe de l'oreille.

Hémoculture :

L'hémoculture pratiquée le 23 février est demeurée négative par la suite.

Recherche de l'hématozoaire :

Cette recherche est négative.

Réaction de Bordet-Wassermann.

Négative.

25 *février* 1921. — L'hémorragie gingivale reprend

par le bord libre; des suffusions sanguines se produisent sous la gencive et sur le bord gauche de la langue.

Une nouvelle éruption purpurique couvre la racine des cuisses et les membres supérieurs.

La température se maintient entre 39° et 40°.

Il n'existe aucune réaction inflammatoire du côté de l'escarre abdominale.

L'administration du sérum de cheval, par voie sous-cutanée et par voie digestive, est reprise, ainsi que celle de chlorure de calcium.

On y adjoint l'ergotine.

28 *février* 1921. — L'état est stationnaire. La température ne cède pas. Les hémorragies gingivales se poursuivent, discrètes, mais répétées plusieurs fois par jour, surtout le soir. Pas de nouvelles taches purpuriques.

L'ictère n'a pas augmenté. Le foie n'a pas grossi.

Les urines ne marquent qu'un excès peu marqué d'urobiline. L'excrétion uréique est moindre (32 gr. par 24 heures, pour 1.700 gr.).

Pas de glycosurie. Le rapport de Maillard-Derrien est

$$\text{de } \frac{33,25}{8,80} = 3,76.$$

L'épreuve de l'hémoclasie digestive est fortement positive.

4 *mars* 1921. — Même état. L'ictère s'atténue. Insomnie. P=108; T. A.=14—5.

EXMEN HÉMATOLOGIQUE

Numérations :

Hémoglobine	0,75	f —	(Tallquist)
Hémastoblastes	5.000	—	(Aynaud)
Globules rouges	1.320.000	par mm³	
Globules blancs	3.000	—	
Hémastoblastes	5.000	—	(Aynaud)
Hémoglobine	0,75	—	(Tallquist)
Valeur globulaire ..	2,84	—	

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	29 %
— éosinophiles	0
Grands et moyens mononucléaires	14
Lymphocytes	56
Formes dites de transition	1
Myélocytes et formes anormales	0

Cytologie des glbules rouges :

Anisocytose et anisochromie légères.

Pas de pécilocytose.

Pas d'hématies nucléées.

Pas d'hématies granuleuses.

Les hématies ne sont pas autoagglutinables.

Résistance globularie :

Initiale à 5; complète à 3.

Recherche des hémolysines :

Les épreuves de recherche des isolysines et autolysines demeurent négatives.

Coagulation :

La coagulation en tubes s'effectue en 4 minutes. Le tube plasmatique a disparu.

Rétractilité du caillot :

Le caillot est irrétractile.

Temps de saignement :

Le temps de saignement atteint 30 minutes.

Recherche de l'hématozoaire :

A nouveau négative.

6 *mars* 1921. — La température a atteint 40°5 hier soir. Elle est de 39° ce matin. Une tranfusion de 450 gr. de sang citraté est pratiquée par le Professeur Jeanbrau; le sang est prélevé sur un donneur universel.

L'opération s'effectue sans incident.

La tension artériele qui était de 14-4 avant la transfusion. était de 15-8 à la fin et s'est maintenue à 14 1/2-7 1/2 pendant toute la journée qui a suivi. Le pouls qui était de 120 le matin a baissé à 108 après la transfusion.

Le 6 au soir 39°8.

7 *mars* 1921 :

O=40°4.
P=138.
R=40.
T.A.=14 1/2—4.

Le malade est emporté dans un état désespéré et il est mort au cours de la nuit suivante.

Observation N° 6

(P.E. Weill, Société Médicale des Hôpitaux, nov. 1922).

Mme G..., 30 ans, sans passé pathologique, sans antécédents hémogéniques, a contracté la syphilis en 1913 (chancre des petites lèvres); elle a d'abord été traitée au mercure; elle reçoit sa première série de novar en juin 1921 (0 gr. 15, puis 0 gr. 30 et, enfin, 10 à 0 gr. 45). Vingt jours après la dernière injection, un ictère d'intensité moyenne apparaît et dure environ quinze jours.

En octobre et en novembre de la même année, Mme G... reçoit une nouvelle série : 0 gr. 15; 0 gr. 30;

trois à 0 gr. 45; quatre à 0 gr. 60 et une à 0 gr. 75. Elle présente à nouveau quelques signes d'intolérance : fatigue et troubles digestifs légers. Fin janvier 1922, une troisième série est recommencée qui se termine, le 8 mars par une injection de 0,75. Quelques jours après cette dernière piqûre, apparaissent des ecchymoses, en même temps, l'état général décline, le teint devient pâle, la faiblesse s'accentue rapidement, et enfin des nausées et des métrorragies, survenues le 16 mars, inquiètent la malade qui entre le lendemain à l'hôpital.

17 *mars*. — On est frappé par le teint anémique, livide, légèrement subictérique de la malade; par son état d'adynamie avec tendance syncopale. La malade est truffée d'ecchymoses et de pétéchies aux quatre membres et au thorax.

Pouls, 72; T.A. 13,5—8. Cœur éréthique, deuxième bruit claqué. Foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal, régulier, non douloureux, de consistance un peu augmentée. Rate non palpable. Urines : ni albumine, ni sucre.

Systèmes nerveux : Réflexes tendoineux normaux; réflexes pupillaires lents.

Globules rouges, 3.500.000.

18 *mars*. — Temps de saignement 21 minutes, temps de coagulation 15 minutes, sédimentation notable, pas de rétraction du caillot, sérum jaune.

19 *mars*. — Globules rouges, 2.260.000; hémoglobine, 45; valeur globulaire, 1; globules blancs, 3.800; hématoblastes, 19.000.

20 *mars*. — Injection sous-cutanée de 30 cc. de sang d'un externe.

21 *mars*. — Les métrorragies semblent s'atténuer, mais l'état général reste précaire, les nausées persistent, de nouvelles taches ecchymotiques apparaissent.

22 *mars*. — Les hémorragies utérines reprennent très abondantes, la malade est de plus en plus pâle, elle paraît vidée. Un gramme de $CaCl_2$ intra-veineux. Globules rouges, 1.500.000; globules blancs, 1.500; hématoblastes, 21.000.

23 *mars*. — Chute rapide de l'état général, les signes d'anémie bulbaire sont inquiétants : hoquet et vomissement invincibles, tendance syncopale, pouls à 120, petit et irrégulier. T.A. 12—7. La teinte des téguments est livide, cireuse, les lèvres sont entièrement décolorées. Mbe G... saigne abondamment. En cinq jours les globules rouges sont tombés de 3.500.000 à 1.500.000.

Transfusion du sang 200 cc. de sang de son mari.

24 *mars*. — Amélioration appréciable; les métrorragies diminuent, le hoquet disparaît. Le pouls est à 126, mais mieux frappé.

Les globules rouges tombent à 1.000.000 malgré la transfusion; hémoglobine, 20; valeur globulaire, 1; globules blancs, 1.200.

25 *mars.* — La malade que l'on devait garnir quatre fois par jour, ne perd plus que légèrement. Les signes bulbaires, hoquet; vomissments, ont disparu; le pouls est toujours rapide, mais de mieux en mieux frappé. Globules rouges, 1.060.000; globules blancs, 800.

26 *mars.* — Les pertes sanglantes rapparaissent abondantes. Pouls à 120, mou. L'état général ne s'est pas aggravé.

27 *mars.* — Transfusion 150 cc. de sang du mari.

28 *mars.* — L'état général est amélioré; la malade, malgré sa teinte cireuse et son apparence alarmante, peut s'asseoir dans son lit. Pouls 110, bien frappé. Pas de nouveaux éléments hémorragiques.

29 *mars.* — Temps de saignement 12 minutes, 21 minutes. Globules rouges 1.090.000; hémoglobine, 25; valeur globulaire, 1, 2; globules blancs, 1.200; hématoblastes, 12.000.

31 *mars.* — Plus de métrorragies, mais une hémoptysie peu abondante de sang rutilant, spumeux. Globules rouges, 1.200.000; hémoglobline, 20; valeur globulaire, 0,8; globules blancs, 1.600.

3 *avril.* — L'hémoptysie continue, il n'y a pas de si-

gnes d'auscultation. La température oscille entre 38°5 et 39°, le pouls est à 115. Une ulcération survient à l'amygdale droite et semble due à une hémorragie ayant décollé la muqueuse; cette ulcération est recouverte d'un enduit pseudo-membraneux. Globules rouges, 1.170.000; hémoglobine, 20; valeur globulaire, 0, 9; globules blancs, 700; hématoblastes, 9.000. A partir de cette date l'état reste sensiblement stationnaire durant le mois; les accidents hémorragiques apparaissent de temps à autre, mais sont rapidement jugulés : gingivorragies le 6 et le 14, épistaxis le 12. Chaque fois que l'état semble devoir s'aggraver on a recours à la transfusion sanguine qui est ainsi pratiquée à intervalles d'environ dix ou quinze jours.

Les règles reviennent le 22 avril, d'aspect d'abord normal; mais elles se prolongent par un léger suintement jusqu'au 9 mai.

Au mois de mai, on constate une amélioration notable, la température est redevenue normale. La malade est plus alerte malgré sa teinte livide et malgré le taux des gobules rouges qui reste inférieur au million (chiffre le plus bas : 600.000, le 25 mai). Les accidents hémorragiques s'espacent; il n'y a plus de suffisions sanguines cutanées spontanées; le temps de saignement reste malgré tout très prolongé (20 minutes à 1/2 heure).

Au mois de juin, le mieux continue, le poids de Mme G... augmente de façon régulière. Les règles débutent le 10 juin, ont une abondance moyenne pendant les

TABLEAU I. — *Examens de sang au cours du traitement.*

DATE	GLOBULES ROUGES	HÉMOGLOBINE	VALEUR GLOBULAIRE	GLOBULES BLANCS	HÉMATOBLASTES	OBSERVATIONS
19 mars .	2.200.000	25	1	5.400	40.000	
22 — .	1.500.000	»	»	4.500	24.000	20 mars, 30 c. c. sang sous-cutané.
24 — .	1.000.000	20	1	1.200	»	23 mars, transfusion 200 c. c.
25 — .	1.060.000	»	»	800	»	
28 — .	1.050.000	25	1,2	1.250	12.000	27 mars, transfusion 150 c. c.
30 — .	1.200.000	20	0,8	1.600	»	
3 avril .	1.170.000	20	0,9	700	9.000	4 avril, 40 c. c. sérum anti-diphtérique.
6 — .	1.070.000	25	1	500	5.000	
9 — .	920.000	20	1	600	»	7 avril, transfusion 150 c. c.
10 — .	920.000	20	1	800	5.000	
14 — .	1.000.000	20	1	1.300	16.000	16 avril, transfusion 175 c. c.
17 — .	900.000	20	1,1	1.300	»	
25 — .	740.000	15	1	2.300	pas d'H	26 avril, transfusion 175 c. c.
28 — .	900.000	15	0,8	1.500	pas d'H	
2 mai. .	1.000.000	15	0,7	700	»	
5 — . .	900.000	10	0,6	1.300	»	
8 — . .	800.000	10	0,7	1.100	»	
9 — . .	860.000	20	1,1	1.300	»	2 heures après, transfusion 125 c. c.
9 — . .	870.000	20	1,1	1.100	»	6 heures après, transfusion 125 c. c.
10 — . .	650.000	15	1,1	900	»	Midi.
10 — . .	800.000	15	1	1.100	»	18 heures.
11 — . .	860.000	»	»	»	»	
12 — . .	800.000	15	1	900	»	
14 — . .	740.000	15	1	850	»	
17 — . .	820.000	15	1	900	»	
19 — . .	800.000	15	1	2.200	»	
22 — . .	820.000	15	1	900	»	
25 — . .	600.000	10	0,9	900	»	
26 — . .	800.000	15	1	1.900	»	Après transfusion 40 c. c.
28 — . .	900.000	20	1,1	1.200	»	
31 — . .	850.000	20	1,1	1.000	»	
3 juin. .	800.000	20	1,2	2.100	»	
6 — . .	900.000	20	1,1	2.300	»	
8 — . .	900.000	20	1,1	2.500	»	Avant transfusion 100 c. c.
8 — . .	950.000	20	1	2.700	»	Après.
8 — . .	950.000	20	1	2.500	»	5 heures après.
9 — . .	950.000	20	1	2.700	»	
13 — . .	900.000	20	1,1	1.900	»	
17 — . .	900.000	20	1,1	1.500	»	
21 — . .	800.000	20	1,2	1.200	»	
26 — . .	1.090.000	30	1,3	1.200	»	Après transfusion 200 c. c.
28 — . .	1.050.000	30	1,3	1.500	»	
2 juillet.	1.060.000	30	1,3	1.500	»	
11 — .	1.200.000	30	1,1	2.200	»	
21 — .	1.750.000	30	0,9	2.000	»	
25 — .	1.750.000	30	0,9	1.600	»	
31 — .	1.650.000	30	1	1.800	»	Avant transfusion 200 c. c.
31 — .	2.000.000	35	0,9	2.500	»	Après.
31 — .	2.100.000	35	0,8	2.200	»	6 heures après.
2 août. .	2.300.000	35	0,7	2.400	»	
12 — . .	2.300.000	40	0,9	2.200	»	
25 — . .	2.500.000	40	0,8	2.100	»	
9 septembre	2.400.000	45	0,9	1.200	»	
18 —	2.700.000	50	0,9	3.000	»	Avant transfusion 200 c. c.
18 —	3.400.000	55	0,8	3.500	»	Après.

DATE	GLOBULES rouges	HÉMOGLOBINE	VALEUR globulaire	GLOBULES blancs	HÉMATOBLASTES	OBSERVATIONS
18 septembre	3.350.000	55	0,8	3.200	»	5 heures après.
19 —	3.500.000	55	0,8	3.500	»	
20 —	3.500.000	55	0,8	3.200	»	
23 —	3.500.000	55	0,8	3.400	»	
26 —	3.500.000	60	0,8	4.000	moins de 10.000	
29 —	3.500.000	60	0,8	3.800	»	Avant transfusion 200 c. c.
29 —	3.800.000	65	0,8	3.900	»	Après.
29 —	3.800.000	65	0,8	3.800	»	5 heures après.
2 octobre .	3.800.000	65	0,8	3.800	»	
3 — .	3.800.000	65	0,8	3.600	»	
4 — .	3.700.000	65	0,9	3.700	»	
5 — .	3.600.000	65	0,9	3.200	»	
6 — .	3.500.000	60	0,8	3.300	»	
7 — .	3.500.000	60	0,8	3.400	»	
9 — .	3.500.000	60	0,8	3.600	»	Avant transfusion 180 c. c.
9 — .	3.900.000	65	0,8	4.000	»	Après.
9 — .	3.900.000	65	0,8	4.200	»	5 heures après.
10 — .	3.900.000	70	0,9	3.000	»	
16 — .	4.000.000	70	0,9	4.000	»	
23 — .	4.100.000	70	0,9	3 000	»	Avant transfusion 200 c. c.
23 — .	4.300.000	75	0,9	3.600	»	Après.

TABLEAU II. — *Quelques équilibres leucocytaires.*

DATES	POLYNUCLÉAIRES	LYMPHOCYTES	MONONUCLÉAIRES	ÉOSINOPHILES	BASOPHILES	MYÉLOCYTES	FORMES de transition	HÉMATIE nucléée
20 mars . .	42	30	28	0	0	0	0	1
28 — . .	16	46	28	1	1	0	8	0
10 avril . .	13	63	20	0	0	0	4	0
28 — . .	10	46	38	0	0	0	6	0
15 mai. . .	17	44	24	0	0	0	15	0
21 juin . .	13	42	34	1	0	0	10	0
15 juillet .	30	20	34	0	0	12	4	0
10 août . .	12	8	50	1	0	21	8	0
17 septembre .	34	23	21	0	0	14	8	0
26 — .	22	10	42	1	0	18	7	0
2 octobre.	18	7	47	0	0	19	9	1
7 — .	33	7	33	0	0	8	6	0
23 — .	37	17	8	0	0	30	8	0

premiers jours, mais se prolongent par un suintement jusqu'au 24. Les globules rouges sont toujours au-dessous du million, mais les globules blancs augmentent jusqu'à un taux voisin de 3.000.

Le mois de juillet voit l'amélioration se poursuivre, l'asthénie diminue, l'engraissement est continu, la malade a pris quatre kilogrammes depuis son entrée. Règles le 6 juillet.

Les globules rouges ont augmenté progressivement de 1.000.000 au début du mois à 1.700.000 à la fin. Une transfusion, le 31, fait gagner brusquement 500.000 (de 1.600.000 avant à 2.100.000 après); temps le saignement, le 8, 15 minutes, 16 minutes.

Au moins d'août le gain de la dernière transfusion se maintient et même à la fin du mois le chiffre globulaire s'élève à 2.500.000. La malade sent ses forces revenir, elle descend au jardin et remonte deux étages sans essoufflement.

Au mois de septembre, les progrès sont toujours manifestes : la malade a augmenté de 10 kilogrammes depuis son entrée dans le service. Le faciès est plus coloré, quoique les muqueuses soient encore bien pâles. Une transfusion, le 18, amène une augmentation de près de 1.000.000 (de 2.700.000 à 3.400.000), augmentation qui se maintient, puis s'accentue après chacune des transfusions suivantes :

Le 29 septembre, de 3.500.000 à 3.800.000.
Le 10 octobre de 3.500.000 à 3.900.000.
Le 23 octobre de 4.100.000 à 4.300.000.

La malade a quitté l'hôpital le 11 octobre dans un état de santé qui tend de plus en plus vers la normale. Elle présente encore de temps à autre une ecchymose sous-cutanée spontanée, mais les muqueuses sont roses, les joues plus vives, le teint meilleur. Le dernier équilibre leucocytaire (23 octobre) était le suivant :

Polynucléaires neutrophiles	37 %
Lymphocites	17 —
Mononucléaires	8 —
Myélocytes et promyélocytes	30 —
Formes de transition pour 3.6000 leucocytes	8 —

Observation N° 7

(Rapportée par M. P.-E. Weil, publiée par Feinberg, de Chicago).

Femme de quarante-six ans, qui, ayant reçu vingt-six injections de néo-arsphénamine en cinq ou six mois, présente une ulcération pharyngée et un syndrome hémorragique. La malade est extrêmement pâle. Globules rouges 880.000; hémoglobine, 15; globules blancs, 1.600 dont 70 % de petits lymphocytes; pas d'hématoblastes; pas de splénomégalie; las de fièvre.

L'état général s'aggrave rapidement; deux transfu-

sions, pratiquées à quatre jours d'intervalle, n'entraînent pas d'amélioration, et, quatre jours après la seconde, la malade meurt. L'autopsie montre l'intégrité et la pâleur des organes, et une atteinte considérable de la moelle des os : diminution très marquée des érythroblastes, des myélocytes, des mégacariocytes; prédominance des lymphocytes de petites dimensions.

Observation N° 8

(publiée pas Fenberg, de Chicago).

(Rapportée par M. P.-E. Weil).

Une femme de quarante-cinq ans, [illegible], reçoit, du 15 juin au 15 août 1918, 2 gr. 85 de novarsénobenzol, et, du 21 décembre 1918 au 21 janvier 1919, de nouveau 2 gr. 85 de salvarsan. Elle présente à la suite une métrorragie prolongée, et, le 11 mars, du purpura. Puis apparaissent des gingivorragies et une ulcération amygdalienne. Urines : trace d'urobiline. Pas de rate. Sang : globules rouges, 1.600.000; hémoglobine, 30; globules blancs, 2.800; poylnucléaires, 20; lymphocytes, 75; mononucléaires, 4; éosinophiles, 1; hématoblastes, 22.000. Temps de saignement, trente minutes.

La malade devient de plus en plus faible, les hémorragies persistent, la température est entre 37° et 38°.

Le 19 *mars.* — Globules rouges, 1.030.000; globules blancs, 1.100, dont 87 % de lymphocytes et 12 % de mononucléaires; *le* 17 *mars*, globules rouges, 900.000; et, *le* 20 *mars*, la malade meurt en hyperthermie.

A l'autopsie. — Pâleur des organes. Moelle des os brun-jaune, avec seuleent quelques points rouges. Diminution des érythroblastes, des myéloctyes et des mégacarocytes, des cellules mères. Prédominance des petits lymphocytes.

Observation N° 9

(Dûe à Franck. Rapportée par M. P.-E. Weill).

Femme de trente-trois ans, il y a quatorze ans. Plusieurs cures combinées. Huit jours après la dernière apparition brusque d'une diathèse hémorragique avec purpura. Sang : globules rouges, 1.250.000; hémoglobine, 25; globules blancs, 1.200, avec grosse lymphocytose et forte neutropénie, pas d'hématoblastes. Mort en quinze jours.

CONCLUSIONS

I. — Les anémies graves consécutives aux injections de novarsénobenzol sont caractérisées par une chute énorme et brusque du taux des hématies par la disparition ou la diminution des hématoblastes, par l'abaissement du taux des leucocytes et l'inversion de la formule leucocytaire où prédominent les éléments de la série mononuclée.

II. — Cette chute rapide des hématies et les modifications des globules blancs sont des signes de l'inhibition ou de la destruction du système hématopoïétique.

III. — Dans tous les cas, ces anémies sont précédées de signes d'intolérance, tels que l'ictère, les vomissements, les nausées, le purpura, les hémorragies diverses, courbatures, céphalées et fièvre.

IV. — Chez les spécifiques traités présentant des signes d'intolérance, il est nécessaire d'examiner la formule sanguine et le temps de saignement. Leurs modifications imposent l'arrêt du traitement.

V. — Dans les cas rapportés dans ce travail, il semble que le noyau benzol en soit la cause. Son action semble être favorisée, dans certains cas, par la diathèse hémogénique et une ceratine fragilité hépatique.

VI. — La tranfusion sanguine à petites doses répétées autant qu'il est nécessaire, paraît être le traitement le plus efficace.

VII — Chez tous spécifiques ayant fait des accidents d'anémie grave à la suite d'injections de novarsénobenzol, il ne faudra jamais utiliser à nouveau ce médicament.

E. Jeanselme.

BIBLIOGRAPHIE

Boggs. — Salvarsan dans l'anémie pernicieuse. *John Hopkins, Hôpital Bullebri,* octobre 1923.

Chatelier. — Purpura arsénobenzolique avec stomatorragie mortelle. *Soc. Derm. et Syphiligraphie,* 11 janvier 1923, p. 51.

Deroide. — Anémie pernicieuse post-novarsénobenzalique. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris,* 1922, p. 1460.

Funbey. — Anémie aplastique par le novarsénobenzol. *Journal of the Americ, méd. Assoc. Chicago,* 11 mars 1922.

Ferrand et Widgooghe. — Trois cas de purpura post-novarsénobenzolique. *Bruxelles Médic.,* oct. 1922.

Florand Nicaud et Foment. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* 28 juillet 1922.

Golay et Silvestre. — *Annales des Maladies vénériennes,* juin 1921.

Gorke. — *Münchener medizinishe Wochenschrift.,* 1920, p. 1226.

Langevin Marie et Brube. — *Bulletin de la Société de Biologie,* 1916.

Labbé et Langlois. — Purpura hémorragique post-novarsénobenzolique.

Lerrede. — Sur un cas de mort après 914. *Soc. Dermat. et Syph.,* 1919, p. 363.

Lespine, Widgooghe et Ferrand. — Purpuras post novarsénobenzoliques. *Bruxelles Méd.,* 15 juin 1922.

Lévy Frankel. — *Bulletin de la Société de Thérapeutique*, 10 novembre 1920.

De Massary. — *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 1921.

Moore et Fooley. — Action toxique et stimulante des novarsénobenzolènes sur la moelle osseuse. *Arch. of Derm. et Syph.*, 11 janvier 1920.

Moore et Kleidel. — *Arch. of Dermat. of Syph.*, 1921.

Rabat et Oury. — Purpuras post novarsénobenzaliques. *Presse Médicale*, 1922.

Sezry. — A propos du temps de saignement chez les sujets intolérants aux novarsénobenzènes.

Sicard. — Hémorragies post novarsénicales. Homohémothérapie sous-cutanée. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1922, p. 1415.

Sicard et Bloch. — Arsénobenzols et Hematopoïese. *Biologie*, 14 décembre 1910.

Vill. — Cas de purpura hémorragique mortel. *Münchner Médiz. Wochenschrift.*, 30 décembre 1911.

P.-E. Weill, Bocage et Tsch-Wall. — Le syndrome d'insuffisance hémorcrosique du foie.

P.-E. Weill et Tsch-Wall. — Anémie aplastique post novarsénobenzolique guérie par transfusions répétées. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1922.

Vu : le Doyen.
ROGER.

Vu : le Président,
JEANSELME

Vu et permis d'imrimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
LAPIE.

LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned on
or before the date last stamped below.